

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

0 320 441
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21)

Anmeldenummer: 88810731.5

(51)

Int. Cl.⁴: **A 61 F 2/06**

(22)

Anmeldetag: 26.10.88

(30)

Priorität: 07.12.87 CH 4768/87

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.06.89 Patentblatt 89/24

(84)

Benannte Vertragsstaaten: **AT DE FR GB IT**

(71)

Anmelder: **GEBRÜDER SULZER**
AKTIENGESELLSCHAFT
Zürcherstrasse 9
CH-8401 Winterthur (CH)

(72)

Erfinder: **Müller, Werner, Dr.**
Wannenstrasse 6
CH-8542 Wiesendangen (CH)

Hensel, Marie-Claude
Breitstrasse 6211
CH-8614 Bertschikon (CH)

Huber, August
Gottthelfstrasse 11
D-8352 Rätterschen (DE)

(54)

Verfahren und Anlage zum Konditionieren von mit lebenden Zellen beschichteten Kunststoffträgern.

(57)

Mit epithelialen, z.B. Endothel-, Zellen beschichtete Träger (23) werden in einer Anlage einem im Verlauf von Tagen gesteigerten Fluss einer Nährlösung (7) unterworfen, wobei wie in natürlichen Blutkreisläufen, Pulsationen mit einer Strömungsumkehr erzeugt werden. Für die Zellen auf dem Träger (23) erfolgt durch diese quasiphysiologische Belastung eine "Gewöhnung" an die Belastungen, denen sie nach einer Implantation in das arterielle Gefäß-System eines Menschen ausgesetzt sind. Ihre Haftung auf künstlichen Trägern (23) wird durch die Konditionierungsbehandlung entscheidend verbessert.

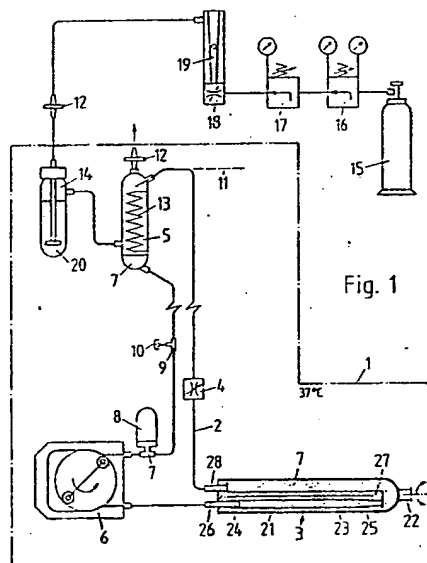


Fig. 1

EP 0 320 441 A1

Beschreibung

Verfahren und Anlage zum Konditionieren von mit lebenden Zellen beschichteten Kunststoff-Trägern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Konditionieren von mit lebenden Zellen beschichteten Kunststoff-Trägern, die als Ersatz für eine Organ- oder Gefäßwand im menschlichen Körper dienen und aus einer wässrigen Suspension auf einer Seite mit epithelialen Zellen beschichtet worden sind.

Es ist bekannt, als Gefäße, insbesondere als Blutgefäße dienende künstliche Träger, z.B. Membranen aus Polyurethan oder anderen geeigneten Elastomer-Kunststoffen, mit epithelialen, z.B. Endothel-, Zellen zu beschichten; ein Verfahren für solche Beschichtungen besteht z.B. darin, die zuvor einem Patienten entnommenen, gegebenenfalls in einer Kultur vermehrten Zellen auf die Träger durch Sedimentieren aus einer wässrigen Suspension aufzubringen. Blutgefäßähnliche, rohrförmige Träger oder Membranen werden dabei in gestrecktem Zustand auf einer drehbaren Vorrichtung gehalten und mit einer Suspension der Zellen gefüllt. In bestimmten Zeitabschnitten - die sich beispielsweise von einigen Sekunden auf einige Minuten steigern - werden die zu beschichtenden Träger um einen bestimmten Winkel, der einen Bruchteil eines Vollkreises beträgt, gedreht und die Zellen aufgrund der Schwerkraft aus der Suspension auf dem Träger abgelagert, bevor eine weitere Drehung erfolgt, um eine bestimmte primäre Verteilung der Zellen auf dem Träger zu erhalten.

In der Praxis hat sich gezeigt, dass die Haftung der auf diese Weise auf der künstlichen Gefäßwand abgelagerten Zellen, besonders wenn sie Scherkräften eines über sie hinwegströmenden Blutstromes ausgesetzt werden, ungenügend ist. Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, die Haftung von Zellen auf der künstlichen Gefäßwand zu verbessern.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die mit den Zellen beschichtete Seite des Trägers einem pulsierenden Fluss einer Nährlösung für die Zellen ausgesetzt wird, dessen quasiphysiologische Pulsationen kurzzeitige Umkehrungen der Flussrichtung bewirken, wobei nach dem Beschichten während einiger Stunden zunächst die Nährlösung nahe der zellenbeschichteten Seite des Trägers in regelmäßigen Zeitabständen durch Flussimpulse erneuert wird, und anschliessend die Fluss- und die Pulsationsgeschwindigkeit über Tage von Null auf einen mit den physiologischen Werten natürlicher Gefäße vergleichbaren Maximalwert gesteigert werden; eine Anlage zur Durchführung des Verfahrens ist gekennzeichnet durch ein in sich geschlossenes, mit Nährlösung gefülltes Schlauchleitungssystem, in dem mindestens eine Pumpe, ein Gasaustauscher, eine Behandlungskammer für den zu konditionierenden Träger, ein einstellbares Drosselorgan und ein Windkessel vorhanden sind.

Durch die allmähliche Steigerung der Pulse pro Zeiteinheit, sowie von Strömungsgeschwindigkeit und dynamischem Druck in der an dem mit Zellen belegten Träger vorbeifliessenden Nährlösung bis auf Werte ähnlich denjenigen, die in einer Arterie

vorhanden sind, werden die abgelagerten Zellen an die Scherkräfte "gewöhnt", die bei einer Implantation in dem Blutkreislauf eines Menschen auf sie einwirken. Von entscheidender Bedeutung ist bei dem neuen Verfahren, dass diese Gewöhnung (Konditionierung) allmählich über Zeiträume von Tagen mit stufenweise oder kontinuierlich gesteigerten Flussgeschwindigkeiten erfolgt.

Mit Vorteil wird die Konditionierung des mit Zellen belegten Trägers bei einem statischen Druck von 0,07 bis 0,2 bar (50 bis 150 mm Hg) durchgeführt, einem Druckbereich, ähnlich den in einem natürlichen arteriellen Gefäß herrschenden Druckverhältnissen. Der Aufwand an Nährlösungsmenge lässt sich mit Vorteil reduzieren, wenn die Nährlösung bei der Konditionierung des Trägers in einem Kreislauf geführt wird, in dem sie einen Gasaustauscher durchströmen, um Gas- und pH-Bedingungen der Nährlösung zu kontrollieren.

Die einstellbare Drosselung des Nährlösungsflusses, in Strömungsrichtung nach dem zellenbeschichteten Träger, hat zum Ziel, dass ein die physiologischen Verhältnisse simulierender "Rückfluss", auftritt; die Geschwindigkeit dieses Rückflusses kann in gewissen Grenzen variiert werden, wobei der Rückfluss mit stärker werdender Drosselung ansteigt.

Damit die bei den Flusspulsationen entstehenden dynamischen Drücke physiologisch sinnvolle Druckwerte und Druckgradienten nicht überschreiten, ist es zweckmässig, die bei den Pulsationen erregten dynamischen Druckamplituden in der Nährlösung so zu dämpfen, dass bei diesen Drücken die Druckgradienten Werte von etwa 2,6 bar/sec (2000 mm Hg/sec) nicht überschreiten. Weiterhin kann es für die Konditionierung des zellbeschichteten Trägers vorteilhaft sein, wenn dieser während der Konditionierung um eine zu seiner Längsachse parallele Achse in einem Vollkreis hin und her geschwenkt wird, wobei das Durchlaufen eines Vollkreises beispielsweise in 1 bis 20 Minuten erfolgt.

Eine einfache Massnahme zur Einstellung eines bestimmten statischen Druckes in dem Schlauchleitungssystem der Anlage, insbesondere in dem zellenbeschichteten Trägerstück, kann darin bestehen, dass die statische Höhe des höchsten Punktes des Schlauchleitungssystem relativ zur Behandlungskammer einstellbar ist.

Eine vorteilhafte Konstruktion für die Behandlungskammer ergibt sich, wenn diese mit Durchflussöffnungen aufweisenden Halterungen für die zu konditionierende Länge eines schlauchförmigen Trägers und mit zwei Anschlüssen für das Schlauchleitungssystem versehen ist, von denen einer an ein Ende einer Trägerhalterung und der andere in den den Träger umgebenden Innenraum der Behandlungskammer führen, die Behandlungskammer kann darüberhinaus mit einer Schwenkvorrichtung versehen sein, durch die sie um ihre Längsmittelachse auf einem Vollkreis geschwenkt werden kann.

Für die Erzeugung der Flusspulsationen wird

vorteilhafterweise aus Sterilisationsgründen eine Schlauchquetschpumpe verwendet, die mit zwei einander diametral gegenüberliegenden umlaufenden Quetschrollen versehen ist, zwischen denen eine geschlossene Schleife des Schlauchleitungssystems angeordnet ist, deren Länge grösser ist als der Bogen des von ihnen erzeugten halben Bahnkreises.

Für eine Reduzierung des auf den zellenbeschichteten Gefässträger einwirkenden, durch die Pumpe erzeugten dynamischen Druckes ist es vorteilhaft, wenn die zwischen dem jeweiligen Schlaucheintritt und -austritt in den bzw. aus dem Bahnkreis liegende Sehne für die Schleife grösser ist als für die Schlauchleitungen. Dadurch erfolgt das Öffnen und Schliessen eines Durchflusses durch die Schlauchschleife der Pumpe in "Rückwärtsrichtung", d.h. entgegen der Strömungsrichtung der Nährlösung zeitlich verschieden von dem Öffnen und Schliessen des Durchflusses in Vorwärtsrichtung, d.h. in Richtung auf den zellenbeschichteten Träger. Damit kann ein Teil des Druckes in der Schlauchschleife nach rückwärts abgebaut werden, ehe der Vorwärtsdurchfluss beendet ist.

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels im Zusammenhang mit der Zeichnung näher erläutert.

Fig. 1 gibt den schematischen Aufbau einer Anlage zur Durchführung des neuen Verfahrens wieder;

Fig. 2 ist eine schematische Darstellung einer Schlauchquetschpumpe;

Fig. 3 zeigt in einem schematischen Diagramm ein Beispiel für die Flussgeschwindigkeit der Nährlösung, vorbei an dem zellenbeschichteten Träger in Abhängigkeit von der Zeit, wobei als Ordinate der Fluss in Prozenten des bekannten physiologischen Blutstromes angegeben ist.

In einem Thermostat 1, dessen Temperatur konstant auf etwa 37° C gehalten wird, ist ein einen geschlossenen Kreislauf bildendes Schlauchleitungssystem 2 untergebracht, dessen Schläuche aus einem bioinerten sterilisierbaren Material, beispielsweise aus Silikon, Polyvinylchlorid oder Polyurethan, bestehen. Die einzelnen Schläuche verbinden eine Behandlungskammer 3, die im weiteren noch näher beschrieben wird, einerseits über ein einstellbares Drosselorgan 4 mit einem Gasaustauscher 5 für den Austausch von Gasen, die im Fluss einer Nährlösung 7 gelöst sind, und andererseits mit einer ebenfalls noch näher zu beschreibenden Schlauchquetschpumpe 6, die in dem Kreislauf des Schlauchleitungssystems 2 den pulsierenden Fluss der Nährlösung 7 erzeugt und aufrechterhält. An der "Saugseite" der Pumpe 6 führt ein weiterer Schlauchabschnitt, in dem zur Dämpfung von Druckamplituden ein Windkessel 8 vorgesehen ist, zu einem einfachen T-Stück 9, das eine Einspeisestelle für frische und eine Absaugstelle für verbrauchte Nährlösung 7 bildet. Der Kreislauf ist durch eine Schlauchverbindung zwischen dem Gasaustauscher 5 und dem T-Stück 9 geschlossen, dessen freier "Arm" als Mutterkonus für entsprechende Gegenkonen von Injektionsspritzen ausgebildet und

mit einer Verschlusskappe 10 steril verschlossen ist. Mit Hilfe des T-Stückes 9 kann, beispielsweise einmal pro Tag, ein Teil der "verbrauchten" Nährlösung 7 in dem Schlauchsystem 2 erneuert werden, wobei jeweils ein Teil oder das ganze Volumen der Nährlösung ersetzt werden.

Das obere Niveau 11 des Flüssigkeitsstandes im Schlauchleitungssystem 2 über der Behandlungskammer 3 ist variierbar, um in diese Kammer 3 einen bestimmten statischen Druck - von beispielsweise etwa 70 mbar bis 200 mbar (50 bis 150 mm Hg) zu erzeugen.

Der Gasaustauscher 5, der mit der umgebenden Atmosphäre über ein Sterilfilter 12 in Verbindung steht, enthält eine Spirale 13, auf der die Nährlösung, beispielsweise die im Handel erhältliche Lösung M199 - eine mit 20 Vol.-% fötalem Rinderserum (FCS) als Quelle für Aminosäuren angereicherte 0.9 (massen-%)ige physiologische Kochsalzlösung - aufgrund der Schwerkraft abwärts fliesst. Als von der Nährlösung 7 aufzunehmendes Gas in Medizinalqualität wird dem Gasaustauscher 5 ein Gemisch von 3-5 Vol.-% Kohlendioxid (CO₂) mit einem luftähnlichen Gas aus Sauerstoff (O₂) und Stickstoff (N₂) über einen Gaswäscher 14 zugeführt, in dem das genannte Gasgemisch, das Medizinalqualität hat, zur Sättigung mit Wasserdampf bidestilliertes Wasser 20 durchströmt. Das Gasgemisch wird ausserhalb der Thermostaten 1 einer Gasflasche 15 entnommen und über ein Druckreduzierventil 16 und einen Feindruckregler 17 einem Dosierelement 18, beispielsweise einem einstellbaren Drosselorgan, zugeführt, an das ein Strömungsmessgerät 19 anschliesst, das mit dem bereits innerhalb des Thermostaten 1 angeordneten Gaswäscher 14 über einen weiteren Sterilfilter 12 verbunden ist.

Der durch das Dosierelement 18 eingestellte Gasstrom beträgt einige ml/min, d. h. einige in dem destillierten Wasser 20 aufsteigende Gasblasen pro Sekunde, wobei im Gaswäscher 14 und Gasaustauscher 5 ein Gasdruck etwa 0,3 bar (225 mm Hg) aufrechterhalten wird. In dem Gasaustauscher 5 nimmt die Nährlösung 7 in erster Linie Sauerstoff auf und gibt dafür von den Zellen erzeugtes CO₂ ab.

Die Behandlungskammer 3, in der als Träger eine Membran 23 schon während der nicht zur Erfindung gehörenden Beschichtung mit epithelialen Zellen gehalten und aufbewahrt ist, besteht aus einem durchsichtigen Gehäuse 21 aus bioinertem Material, z.B. Glas; das Gehäuse 21 ist mit einer durch einen nicht dargestellten Antrieb angetriebenen und gesteuerten Schwenkvorrichtung 22 versehen, durch die es so hin und her geschwenkt werden kann, dass es bei jeder Bewegung einen Winkel von 2 überstreicht. Damit wird erreicht, dass die mit Endothelzellen beschichtete, schlauchförmige Träger 23 bei jeder Schwenkbewegung einmal um die Längsachse gedreht wird, so dass alle Bereiche seines Umfangs während einer solchen Schwenkbewegung, die kontinuierlich oder schrittweise erfolgen kann, einmal "unten" liegen.

Der Träger 23 ist in gestreckter Lage auf zwei mit Durchflussöffnungen 24 versehenen Halterungen 25 gehalten, von denen eine an einen Anschluss 26 des Schlauchleitungssystems 2 angeschlossen ist, wäh-

rend die Durchflussöffnung der anderen Halterung 25 in dem Innenraum 27 des Gehäuses 21 ausserhalb des schlauchförmigen Trägers 23 endet; mit diesem Innenraum 27 steht das Schlauchleitungssystem 2 über den zweiten Anschluss 28 in Verbindung; selbstverständlich kann dieser auch über eine Leitung mit dem anderen Ende der Membran 23 verbunden sein.

Die Schlauchquetschpumpe 6 umfasst ein Gehäuse 29 mit einem kreiszylindrischen Hohlraum 30, in dem von einem nicht dargestellten Motor angetrieben zwei einander diametral gegenüberliegende Quetschrollen 31 in Richtung des Pfeiles 38 umlaufen. Diese werden über Federn, deren Federkraft einstellbar ist, gegen die den Bahnkreis 32 der Quetschrollen 31 bildenden Mantelfläche des Hohlraumes 30 gepresst. Auf einem Teil des Umfangs dieses Bahnkreises 32 verläuft zwischen Rollen 31 und Kreis 32 eine Schleife 33 des Schlauchleitungssystems 2, an das die Pumpe über Anschlüsse 34 und 35 angeschlossen ist. Mit dem Quetschrollen 31 umlaufend sind zwei Führungsrollen 36 vorgesehen, durch die der in der Pumpe verlaufende Schlauch bei jedem Umlauf in den Hohlraum 30 zurückgeführt oder in ihm gehalten wird.

Wie Fig. 2 erkennen lässt, tritt das die Schleife 33 erzeugende Schlauchstück bei 39 in den Hohlraum 30 ein und verlässt diesen am Austritt 40 in tangentialer Richtung, wobei es in eine Ausnehmung 37 des Gehäuses 29 eingelegt ist. Die gegenüber dem Bahnkreis 32 verlängerte Schleife 33 tritt bei 41 tangential wieder in den Bahnkreis 32 ein, ehe sie diesen am Austritt 42 verlässt und am Anschluss 35 endet. Der Eintritt 39 und der Austritt 42 der Schlauchleitungen und der Eintritt 40 und der Austritt 41 der Schleife 33 in bzw. aus dem Bahnkreis 32 sind dabei zur konstruktiven Vereinfachung spiegelsymmetrisch zu einem in der Zeichnung horizontalen Durchmesser des Bahnkreises 32 bzw. des Hohlraumes 30 angeordnet, wobei der je eine Kreissehne dieses Hohlraumes 30 bildende Abstand zwischen dem Eintritt 40 und dem Austritt 41 der Schleife 33 grösser ist als derjenige zwischen dem Eintritt 39 und dem Austritt 42 des Schlauchleitungssystems 2.

Durch die gegenüber dem Bahnkreis der Quetschrollen 31 verlängerte Schleife 33 werden bei einer Rotation der Quetschrollen 31, die zwischen 0 und 100 Umdrehungen pro Minute (U/min) betragen kann, einerseits die Pulsationen mit dem geforderten Rückfluss in der Nährflüssigkeit 7 erzeugt; andererseits bewirken die relativ kurzen Wege zwischen dem Eintritt 39 und dem Austritt 40 bzw. dem Eintritt 41 und dem Austritt 42, während denen ein Quetschen des Schlauches durch die Rollen 31 erfolgt, das die erzeugenden Flusspulsationen und mit ihnen die dynamischen Drücke die Form der in Fig. 3 gezeigten quasiphysiologischen Flussverläufe annehmen.

Die grössere Sehnenlänge für die Schleife 33 am Bahnkreis 32 gegenüber der entsprechenden Sehnenlänge für das Schlauchleitungssystem 2 hat zur Folge, dass beispielsweise bei der durch die Pfeile 43 angedeuteten Strömungsrichtung der Nährlösung 7 durch die Pumpe 6 - die obere Quetschrolle

31 am Austritt 40 eine "Rückwärtsverbindung" der Schleife 33 bereits freigibt, ehe die untere Rolle 31 den Vorwärtsweg am Austritt 42 öffnet. Dadurch wird ein Teil des Druckes in der Schleife 33 zunächst nach rückwärts abgebaut und vom Windkessel 8 aufgenommen, ehe eine Druckspitze nach "vorn" in Richtung auf den zellenbeschichtete Träger 23 läuft. So können Drucküberlastungen dieser Träger 23 verhindert werden.

In dem Diagramm der Fig. 3 ist als Abszisse die Zeit t in Stunden (b) aufgetragen, während, wie erwähnt, die Ordinate die Flussgeschwindigkeiten v durch die Membran 23 wiedergibt, ausgedrückt in % -en der - vom Durchmesser der Schlauchmembran bzw. des natürlichen Gefässes abhängigen - bekannten physiologischen Flussgeschwindigkeit v_n in einem natürlichen arteriellen Gefäss. Für ein Gefäss von 4 mm Durchmesser beträgt der Absolutwert der Spitzengeschwindigkeit dieses Flusses in der Regel beim gesunden Menschen nicht mehr als 1 m/sec.

Nachdem ein Träger 23, beispielsweise auf die eingangs beschriebene Weise, vollständig mit Zellen belegt worden ist, bleibt sie in der Behandlungskammer 3 bei Verwendung von vorkultivierten Zellen zunächst während etwa 12 Stunden mit ruhender Nährlösung 7 gefüllt; durch kurze, einige Sekunden oder Minuten dauernde Einschaltimpulse 44 für die Pumpe 6 wird während dieser Zeit die in dem Träger 23 "stehende" Nährlösung 7 etwa alle 2 bis 6 Stunden erneuert. Während der Ruhezeit - in der die Kammer 3 die erwähnten Schwenkbewegungen auf einem Vollkreis gegebenenfalls bereits ausführt, die etwa eine Frequenz von 1 bis 20 Hin- und Herbewegungen in der Minute hat - breiten sich die Zellen auf der Membran 23 aus.

Nach 12 Stunden wird die Pumpe 6 im Dauerbetrieb in Bewegung gesetzt, wobei sie zunächst beispielsweise zwei Umdrehungen pro Minute ausführt, was - da zwei Quetschrollen 31 vorhanden sind - einer Pulsfrequenz des Flusses von 4 Pulsen/min entspricht. Die Umdrehungen der Pumpe 6 pro Minute können nun schrittweise oder kontinuierlich gesteigert werden bis etwa natürliche Pulsfrequenzen von 60 bis 100 Pulsen/min, also 30 bis 50 Umdrehungen pro Minute für die Pumpe 6 erreicht sind. Bei stufenweisem Steigern in Abständen von etwa zwei Stunden ergibt sich dabei der in Fig. 3 gezeigte Verlauf für die Flussgeschwindigkeit; selbstverständlich sind auch - linear oder nicht linear - kontinuierlich ansteigende Verläufe möglich.

Das in der Anlage dabei erzielte Flussprofil ist für drei verschiedene Werte der Flussgeschwindigkeit in den Kurvenverläufen 45 bis 47 der Fig. 3 wiedergegeben, während die Kurve 48 zum Vergleich den Fluss in einer natürlichen Arteria femoralis des Menschen schematisch zeigt. Für einen Fluss durch die Membran 23 von 100 % ist dabei die Amplitude der Kurve 47 an diejenige des natürlichen Gefässes angeglichen worden, da ihr Kurvenverlauf stark vom Durchmesser und der anatomischen Lage der Arterie abhängt.

Das Nullniveau der Kurven 45 bis 47 liegt bei einem statischen Druck von 100 bis 105 mbar (70 bis 80 mm Hg) und wird in der Anlage mit Hilfe der

Niveauhöhe 11 (Fig. 1) eingestellt.

Im vorliegenden Beispiels ist die quasiphysiologische Flussbelastung der beschichteten Membran 23 nach etwa 2 1/2 Tagen erreicht. Nach mindestens weiteren 24 Stunden ist die konditionierte Membran zur Implantation in den Blutkreislauf bereit. Im Tierversuch hat sich eine stark verbesserte Haftung der Zellen bei konditionierten Membranen 23 gegenüber solchen, die nicht nach dem neuen Verfahren behandelt worden sind, ergeben.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Konditionieren von mit lebenden Zellen beschichteten Kunststoff-Trägern, die als Ersatz für eine Organ- oder Gefäßwand im menschlichen Körper dienen und aus einer wässrigen Suspension auf einer Seite mit epithelialen Zellen beschichtet worden sind, **dadurch gekennzeichnet, dass** die mit den Zellen beschichtete Seite der Träger (23) einem pulsierenden Fluss einer Nährlösung (7) für die Zellen ausgesetzt wird, dessen quasiphysiologische Pulsationen kurzzeitige Umkehrungen der Flussrichtung bewirken, wobei nach Beschichten während einiger Stunden zunächst die Nährlösung (7) nahe der zellenbeschichteten Seite der Träger (23) in regelmässigen Zeitabständen durch Flussimpulse erneuert wird, und anschliessend die Fluss- und die Pulsationsgeschwindigkeit über Tage von Null auf einen mit den physiologischen Werten natürlicher Gefässe vergleichbaren Maximalwert gesteigert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Konditionierung des Trägers (23) bei einem statischen Druck von 0,07 bis 0,2 bar (50 bis 150 mm Hg) durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Nährlösung (7) bei der Konditionierung des Trägers (23) in einem Kreislauf geführt wird, in dem sie einen Gasaustauscher (5) durchströmt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Nährlösungsfluss, in Strömungsrichtung nach dem Träger (23), einstellbar gedrosselt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** bei den Pulsationen erregte dynamische Druckamplituden in der Nährlösung (7) gedämpft werden.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** der maximale Druckgradient des sich parallel zu dem Fluss aufbauenden dynamischen Druckes auf Werte kleiner etwa 2,6 bar/sec (2000 mm Hg/sec) begrenzt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** der zellenbeschichtete Träger (23) während der Konditionierung um eine zu seiner Längsachse parallele

Achse auf einem Vollkreis hin und her geschwenkt wird.

8. Anlage zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **gekennzeichnet durch** ein in sich geschlossenes, mit Nährlösung (7) gefülltes, Schlauchleitungssystem (2), in dem mindestens eine Pumpe (6), ein Gasaustauscher (5), eine Behandlungskammer (3) für den zu konditionierenden Träger (23), ein einstellbares Drosselorgan (4) und ein Windkessel (8) vorhanden sind.

9. Anlage nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** die statische Höhe des höchsten Punktes (11) des Leitungssystems (2) relativ zur Behandlungskammer (3) einstellbar ist.

10. Anlage nach Anspruch 8, **gekennzeichnet durch** eine Behandlungskammer (3) mit Durchflussöffnungen (24) aufweisenden Halterungen (25) für die zu konditionierende Länge eines schlauchförmigen Trägers (23) und mit zwei Anschlüssen (26,28) für das Schlauchleitungssystem (2), von denen einer (26) an eine der Trägerhalterungen (25) und der andere (28) in den den Träger (23) umgebenden Innenraum (27) der Behandlungskammer (3) oder an das andere Ende des Trägers (23) führen.

11. Anlage nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Behandlungskammer (3) um ihre Längsmittelachse auf einem Vollkreis schwenkbar ist.

12. Anlage nach Anspruch 8, **gekennzeichnet durch** eine Schlauchquetschpumpe (6) mit zwei einander diametral gegenüberliegenden, umlaufenden Quetschrollen (31), zwischen denen eine geschlossene Schleife (33) des Schlauchleitungssystems (2) angeordnet ist, deren Länge grösser ist als der Bogen des von den Rollen (31) erzeugten halben Bahnkreises (32).

13. Anlage nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die zwischen dem jeweiligen Schlaucheintritt (39,41) und -austritt (40,42) in den bzw. aus dem Bahnkreis (32) liegende Sehne für die Schleife (33) grösser ist als für die Schlauchleitungen.

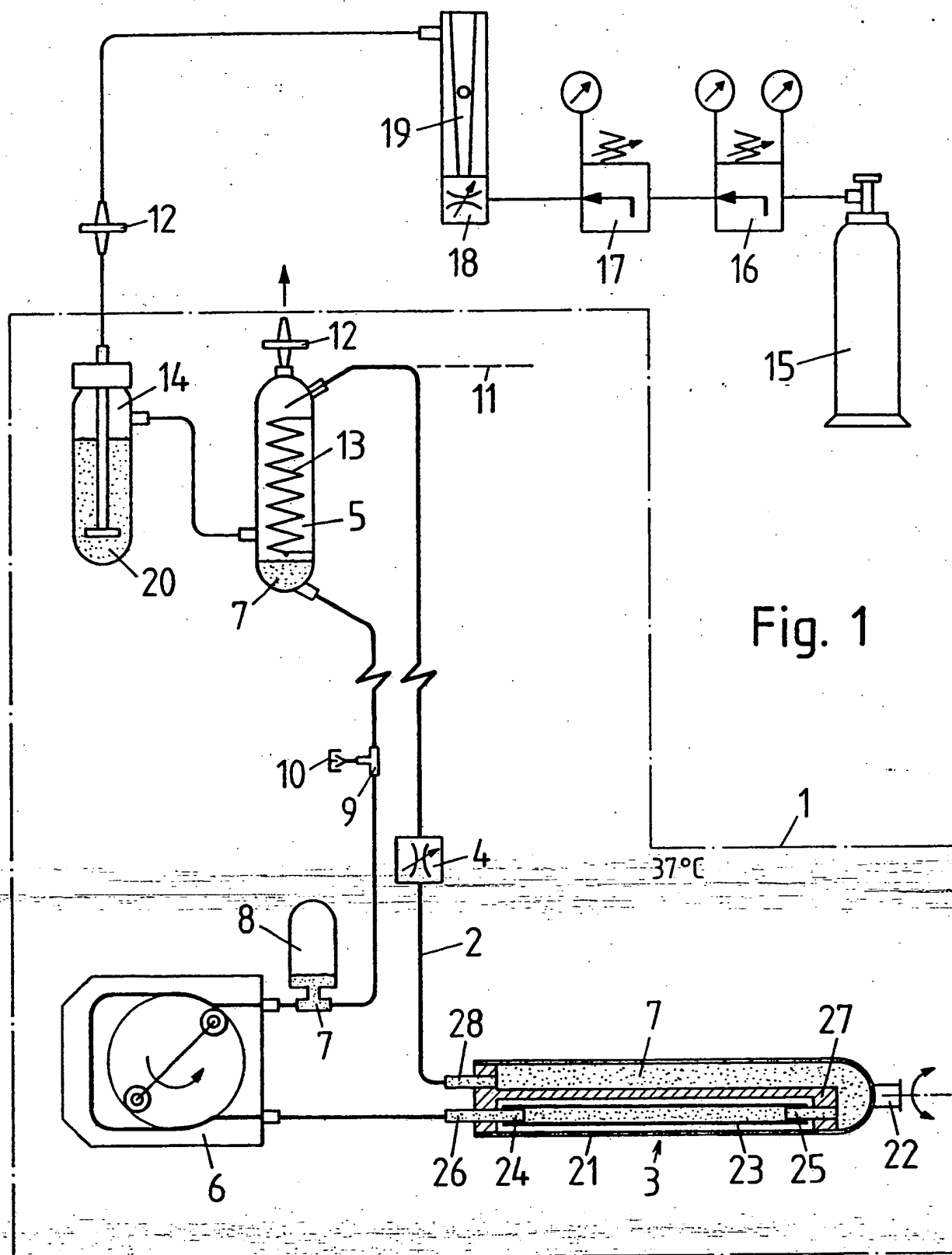
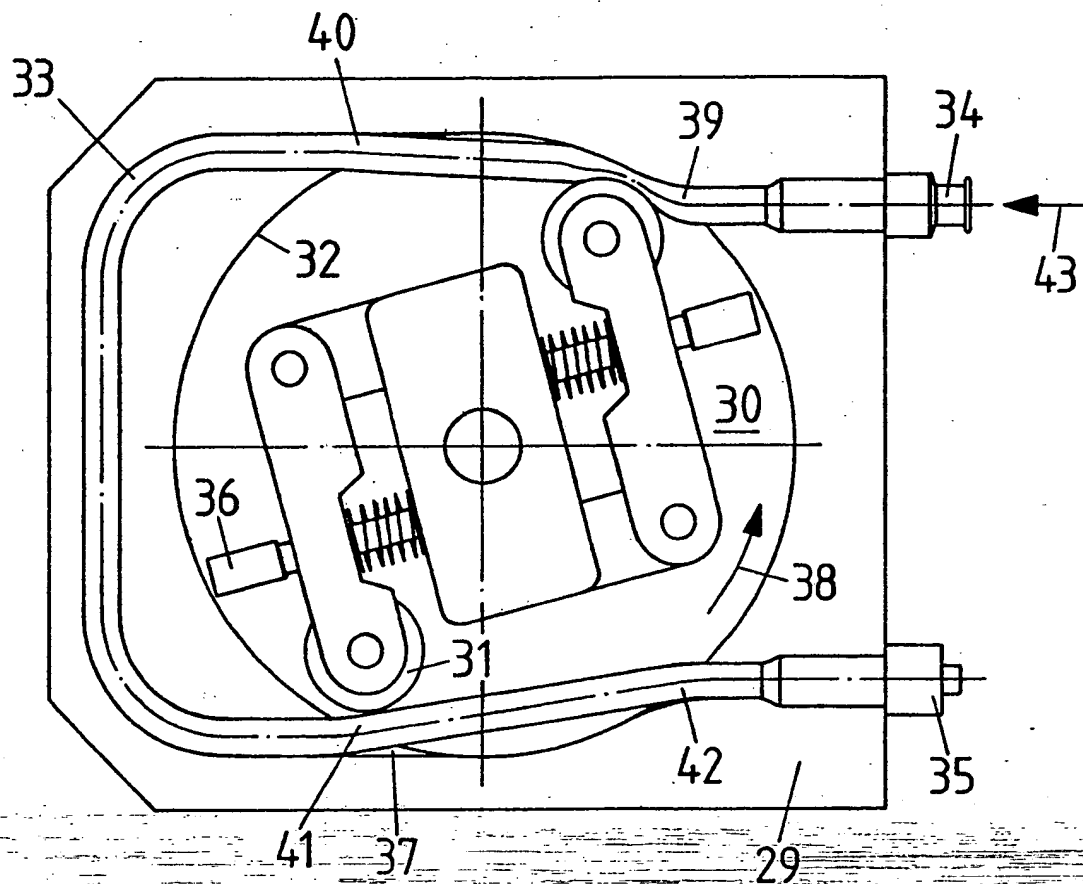
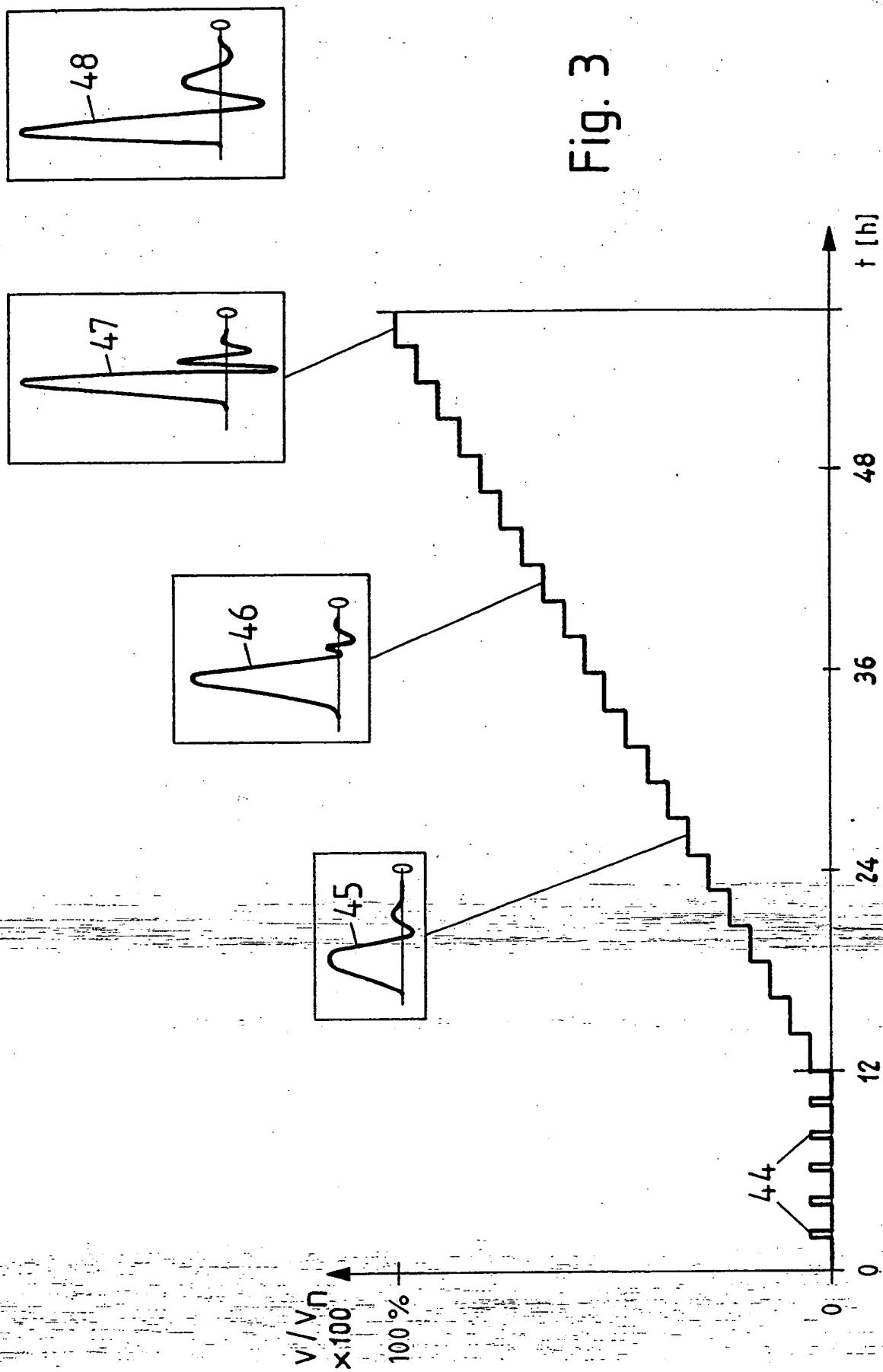


Fig. 1

Fig. 2







Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 81 0731

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	FR-A-2 290 182 (SOLCO BASEL) * Ansprüche; Figuren *	1	A 61 F 2/06
A	WO-A-8 203 764 (REYNOLDS)		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 F A 61 L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 10-03-1989	Prüfer STEENBAKKER J.
KATEGORIE DER GENANTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.